

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
22 juillet 2004 (22.07.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/060886 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
C07D 409/12

Antoine; 18, rue Raoul Allavoine, 78350 Jouy en Josas (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003810

(74) Mandataire : **DAVID, François**; Aventis Pharma S.A.,
20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(22) Date de dépôt international :
19 décembre 2003 (19.12.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, GD, GE, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, SC, SG, SY, TN, TT, UA, UZ, VC, VN, YU, ZA.

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
02/16418 20 décembre 2002 (20.12.2002) FR

(71) Déposant : **AVENTIS PHARMA S.A** [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs: **BILLOT, Pascal**; 3, rue Marcelin Berthelot, F-93100 Montreuil (FR). **BOURGET, Jacques**; 37, avenue Paul Vaillant Couturier, F-94400 Vitry sur Seine (FR). **JANOCHA, Bernd**; 11, Rue des Bergers, F-75015 Paris (FR). **LAFONT, Sylvaine**; 31, Grande Rue, F-01600 Trevoix (FR). **NEVES, Carole**; 13C, Avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). **PERRIN, Marc**

Publiée :
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(54) Title: (3R, 4R)-4-[3-(S)-HYDROXY-3-(6-MEHTOXYQUINOLIN-4-YL) PROPYLI]-1-[2-(2-THIENYLTHIO) ETHYL] PIPERIDINE-3-CARBOXYLIC ACID CRYSTALLINE FORM

(54) Titre : FORME CRISTALLINE DE L'ACIDE (3R, 4R)-4-[3-(S)-HYDROXY-3-(6-MEHTOXYQUINOLIN-4-YL) PROPYLI]-1-[2-(2-THIENYLTHIO) ETHYL] JIPIPERIDINE-3-CARBOXYLIQUE

(57) Abstract: The invention relates to a (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-methoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thienylthio) ethyl]piperidine-3-carboxylic acid crystalline monohydrate form, known as form C, the production thereof and pharmaceutical compositions containing said form.

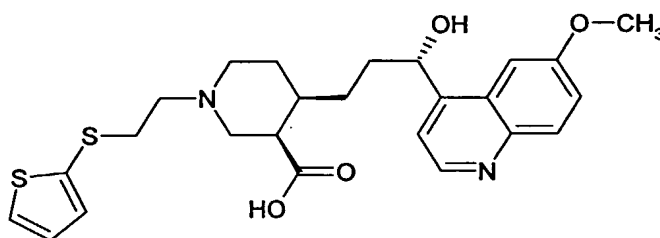
(57) Abrégé : Forme cristalline monohydratée de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, appelée forme C, sa préparation et les compositions pharmaceutiques la renfermant.



WO 2004/060886 A1

FORME CRISTALLINE DE L'ACIDE (3R,4R)-4-[3-(S)-HYDROXY-3-(6-METHOXYQUINOLIN-4-YL)PROPYL]-1-[2-(2-THIENYLTHIO) ETHYL]PIPERIDINE-3-CARBOXYLIQUE

La présente invention concerne une forme cristalline de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, représenté par la structure :



L'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique ainsi que sa préparation, a été décrit dans le brevet
10 US 6,403,610 sous forme de ses 2 diastéréoisomères appelés diastéréoisomère A et diastéréoisomère B. Dans le brevet US 6,403,610 les diastéréoisomères obtenus se présentaient sous forme amorphe. Parmi les diastéréoisomères de ce dérivé de quinolyl propyl pipéridine, le diastéréoisomère A : acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique
15 est particulièrement intéressant pour son activité antibactérienne notamment sur des germes tels que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecium* ou *Moraxella catharrhalis*. Il est également très intéressant du fait de sa bonne activité tant par voie orale que par voie injectable et de sa faible toxicité.

La forme cristalline de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, selon l'invention, ci-après appelée forme C a été définie par l'indexation de son diagramme de rayons X par les poudres décrit ci-après.

Diffraction des rayons X par les poudres

Les analyses sont effectuées sur diffractomètre Bruker D8. possédant un tube à
25 anticathode de cuivre équipé d'un monochromateur avant (longueur d'onde de la raie $K\alpha_1$ du cuivre : 1,54060 Å). Le montage est de type Bragg-Brentano, avec un

détecteur ponctuel à scintillations. La plage angulaire balayée s'étend de 2 à 40 degrés en 2θ avec un pas de 0,02 degrés en 2θ . Le temps de comptage est de 120 secondes par pas.

L'indexation de la forme C est effectuée à une température de 295°K, à partir d'un
5 diagramme de diffraction X des poudres, haute résolution.

La maille est orthorhombique (groupe d'espace $P2_12_12_1$, $Z=4$). Les paramètres sont les suivants :

$$\begin{array}{ll} a = 20,0224 \text{ \AA} & \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ \\ b = 11,6071 \text{ \AA} & \\ 10 \quad c = 11,0255 \text{ \AA} & V = 2562,36 \text{ \AA}^3 \end{array}$$

L'unité asymétrique se compose d'une molécule de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique et d'une molécule d'eau.

L'indexation complète des raies du diagramme de diffraction des rayons X par les
15 poudres de la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique à $T = 295 \text{ °K}$, en distance interréticulaire, ainsi qu'en positions 2θ « λ_{Cu} moyen » donne le résultat suivant :

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu} K\alpha$ moyen » 1,54184 Å
1	1	0	4	10,0418	8,8058
2	0	0	2	10,0112	8,8327
1	0	1	4	9,6580	9,1564
0	1	1	4	7,9939	11,0679
2	1	0	4	7,5809	11,6729
1	1	1	8	7,4241	11,9204
2	0	1	4	7,4117	11,9404
2	1	1	8	6,2468	14,1776
0	2	0	2	5,8035	15,2666
3	1	0	4	5,7858	15,3136
3	0	1	4	5,7095	15,5195
1	2	0	4	5,5741	15,8990

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	0	2	2	5,5128	16,0771
1	0	2	4	5,3150	16,6795
0	2	1	4	5,1355	17,2667
3	1	1	8	5,1233	17,3084
2	2	0	4	5,0209	17,6641
4	0	0	2	5,0056	17,7185
0	1	2	4	4,9796	17,8116
1	2	1	8	4,9745	17,8301
1	1	2	8	4,8324	18,3588
2	0	2	4	4,8290	18,3719
4	1	0	4	4,5964	19,3104
2	2	1	8	4,5694	19,4256
4	0	1	4	4,5579	19,4752
2	1	2	8	4,4585	19,9134
3	2	0	4	4,3794	20,2770
3	0	2	4	4,2503	20,8996
4	1	1	8	4,2425	20,9387
3	2	1	8	4,0701	21,8363

La forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique est une forme monohydratée.

Elle est stable à 25°C et au degré d'humidité ambiante. Elle est particulièrement stable entre 50 et 100 % d'humidité. A 97 % d'humidité, à 20°C, l'examen par
5 diffraction des rayons X par les poudres montre une stabilité sous forme monohydrate, après 11 semaines.

En dessous de 50% d'humidité, une perte de masse de 3,7% en poids est enregistrée entre 25 et 75°C (1 mole d'eau/mole de l'acide). Cette perte de masse correspond à la deshydratation de la forme C pour donner une autre forme de
10 l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique ci-après appelée forme B.

La forme B est anhydre, elle est stable jusqu'à 30% d'humidité, elle présente une fusion commençante à 147,6°C – 148°C, puis évolue vers une forme anhydre appelée ci-après forme A, qui recristallise à environ 153 - 155°C.

Ainsi, sous un autre aspect de la présente invention, la forme C peut être utilisée

5 pour la préparation de la forme cristalline A.

Les formes B et A sont respectivement définies par l'indexation de leur diagramme de rayons X par les poudres.

Forme B

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	1	0	4	10,7550	8,2207
2	0	0	2	9,6616	9,1530
1	0	1	4	8,8988	9,9395
0	1	1	4	7,9263	11,1627
2	1	0	4	7,7429	11,4279
1	1	1	8	7,3333	12,0685
2	0	1	4	6,9567	12,7244
0	2	0	2	6,4728	13,6801
1	2	0	4	6,1376	14,4311
2	1	1	8	6,1280	14,4540
3	1	0	4	5,7667	15,3648
0	2	1	4	5,4378	16,3001
3	0	1	4	5,4190	16,3573
2	2	0	4	5,3775	16,4842
1	2	1	8	5,2345	16,9378
0	0	2	2	5,0125	17,6937
3	1	1	8	4,9987	17,7432
1	0	2	4	4,8520	18,2843
4	0	0	2	4,8308	18,3652
2	2	1	8	4,7388	18,7247
0	1	2	4	4,6744	18,9852

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
3	2	0	4	4,5657	19,4415
1	1	2	8	4,5433	19,5381
4	1	0	4	4,5259	19,6140
2	0	2	4	4,4494	19,9549
4	0	1	4	4,3519	20,4067

Forme A

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	0	0	2	14,4954	6,0971
0	0	1	2	10,9797	8,0523
-1	0	1	2	10,0030	8,8400
1	0	1	2	7,8775	11,2320
2	0	0	2	7,2477	12,2116
-2	0	1	2	6,8662	12,8930
1	1	0	4	6,7356	13,1440
0	1	1	4	6,2527	14,1640
-1	1	1	4	6,0549	14,6294
-1	0	2	2	5,6060	15,8078
0	0	2	2	5,4898	16,1447
1	1	1	4	5,4720	16,1977
2	0	1	2	5,4674	16,2112
2	1	0	4	5,2472	16,8964
-2	1	1	4	5,0969	17,3987
-2	0	2	2	5,0015	17,7331
-3	0	1	2	4,8826	18,1687
3	0	0	2	4,8318	18,3612
1	0	2	2	4,7641	18,6246
-1	1	2	4	4,5129	19,6713

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{\text{Cu K}\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
0	1	2	4	4,4516	19,9449
2	1	1	4	4,4396	19,9992
-2	1	2	4	4,1791	21,2601
-3	0	2	2	4,1648	21,3338
-3	1	1	4	4,1089	21,6273
3	1	0	4	4,0786	21,7904
3	0	1	2	4,0720	21,8259
1	1	2	4	4,0376	22,0144
2	0	2	2	3,9388	22,5737

Selon l'invention, la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique peut être obtenue par cristallisation dans des mélanges eau / solvants organiques miscibles à l'eau notamment selon les méthodes suivantes :

- 5 • par évaporation à 20-25°C, pendant une durée allant jusqu'à 7 à 9 jours, d'une solution saturée de la forme amorphe, dans un mélange méthyl éthyl cétone / eau déminéralisée (50/50 en volumes) ou dans un mélange méthanol ou éthanol / eau déminéralisée (50/50 en volumes) ;
- 10 • par agitation d'une suspension de la forme A, à une température de 20-25°C, dans des mélanges tétrahydrofurane / eau déminéralisée (50/50 en volumes), méthyl éthyl cétone / eau déminéralisée (80/20 en volumes à 20/80 en volumes), acétonitrile / eau déminéralisée (50/50 en volumes à 20/80 en volumes) ou, éthanol ou méthanol / eau déminéralisée (50/50 en volumes) pendant une période allant de 5 à environ 30 jours.
- 15 La forme A peut être obtenue notamment par cristallisation du produit amorphe purifié, dans l'acétonitrile, par chauffage à la température de reflux, puis refroidissement à une température de 20-25°C, pendant une durée d'au moins une heure et demi.

La forme amorphe purifiée de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique peut

être préalablement préparée par CLHP chirale, comme décrit précédemment dans le brevet US 6,403,610.

La forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique est une forme pure monohydratée.

- 5 Elle présente l'avantage d'un degré de pureté amélioré par rapport à la forme amorphe de l'acide et donc permet la préparation de compositions pharmaceutiques ne présentant pas une quantité d'impuretés indésirables en nature ou en taux. Elle peut être utilisée soit pour la préparation de compositions pharmaceutiques, soit à titre de forme intermédiaire purifiée pour la préparation d'une composition
- 10 pharmaceutique.

La forme C est stable comme en témoignent les essais mis en œuvre, pour la préparation de cette forme cristalline dans des mélanges méthanol / eau ou éthanol / eau (1/1 en volumes) elle s'est révélée stable après 30 jours.

- La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques
- 15 contenant la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique selon l'invention, à l'état pur ou éventuellement en combinaison avec l'une et/ou l'autre des autres formes cristallines B ou A et/ou sous forme d'une combinaison avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables, ou bien les
- 20 compositions préparées à partir de cette forme C.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

- Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces
- 25 compositions, la forme C selon l'invention est mélangée à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

- 30 La forme C peut également être utilisée pour la confection de compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement

acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

- 5 La forme C peut aussi être utilisée pour la confection de compositions pour administration parentérale. Ces compositions peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces
10 compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

- La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au
15 moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes,
20 des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions peuvent être notamment des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable.

- 25 Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique est finement divisée et associée à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

- 30 Dans leur ensemble, toutes ces compositions présentent l'avantage d'un haut degré de pureté en principe actif.

L' exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre la présente invention.

Exemple 1

Acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, Forme C

- 5 Une suspension d'environ 460 mg d'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique dans 1,84 cm³ d'un mélange eau/méthanol (50/50) est portée au reflux jusqu'à dissolution totale. La solution obtenue est refroidie à environ 20°C. Les cristaux apparaissent au cours du refroidissement sont filtrés puis séchés à environ 20°C et pression
- 10 ordinaire. On obtient 436,3 mg d'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, forme C, sous forme de cristaux blancs.

Exemple 2

- Acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, Forme A
- 15

- Une solution d'acide (3R,4R)-4-[3-(R,S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique dans du dichlorométhane est chromatographiée sur une colonne de 35 cm de longueur et de 8 cm de diamètre conditionnée avec 1200 g de silice Kromasil® (granulométrie de 10 µm). Une pré-
- 20 colonne de 10 cm de longueur et de 6 cm de diamètre contenant 250 g de silice MERCK (granulométrie 15-25 µm) est ajoutée au système. L'élution est effectuée à l'aide d'un mélange dichlorométhane-méthanol-acétonitrile (60/20/20 en volumes). Le débit est réglé de 150 à 180 cm³/mn et la détection effectuée en ultra violet à 280 nm. Cette opération répétée trois fois, pour traiter un lot de 20 g, conduit à
- 25 l'obtention des deux diastéréoisomères. Les fractions intermédiaires sont concentrées et ré-injectées sur la colonne. Les fractions correspondant au premier diastéréoisomère sont concentrées à sec sous pression réduite (5 kPa) à une température voisine de 40°C, puis le résidu obtenu est cristallisé après dissolution dans 60 cm³ d'acétonitrile porté au reflux pendant 5 minutes puis refroidit à
- 30 température 20°C en 1 heure 30 minutes. Les cristaux obtenus sont filtrés et lavés avec 2 fois 20 cm³ d'acétonitrile puis 2 fois 20 cm³ d'éther éthylique. Après séchage

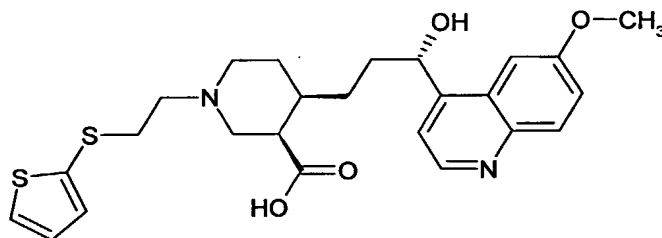
à l'étuve sous pression réduite (13 Pa) à une température voisine de 40°C on obtient 5,38 g d'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio)éthyl]pipéridine-3-carboxylique, forme A, sous forme de cristaux blancs.

- 5 Pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{20} = -77,8^\circ$ (dans le dichlorométhane à 0.5%).

La forme A ainsi obtenue peut être transformée en forme cristalline C dans les conditions décrites précédemment.

REVENDICATIONS

1 – Forme cristalline C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique de structure :



5 caractérisée en ce qu'il s'agit d'une forme monohydratée et en ce que l'indexation de son diagramme de diffraction des rayons X par les poudres à 295°K est la suivante :

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
1	1	0	4	10,0418	8,8058
2	0	0	2	10,0112	8,8327
1	0	1	4	9,6580	9,1564
0	1	1	4	7,9939	11,0679
2	1	0	4	7,5809	11,6729
1	1	1	8	7,4241	11,9204
2	0	1	4	7,4117	11,9404
2	1	1	8	6,2468	14,1776
0	2	0	2	5,8035	15,2666
3	1	0	4	5,7858	15,3136
3	0	1	4	5,7095	15,5195
1	2	0	4	5,5741	15,8990
0	0	2	2	5,5128	16,0771
1	0	2	4	5,3150	16,6795
0	2	1	4	5,1355	17,2667
3	1	1	8	5,1233	17,3084
2	2	0	4	5,0209	17,6641

h	k	l	Multiplicité J	Distance interreticulaire (Å)	2-theta « $\lambda_{Cu K\alpha}$ moyen » 1,54184 Å
4	0	0	2	5,0056	17,7185
0	1	2	4	4,9796	17,8116
1	2	1	8	4,9745	17,8301
1	1	2	8	4,8324	18,3588
2	0	2	4	4,8290	18,3719
4	1	0	4	4,5964	19,3104
2	2	1	8	4,5694	19,4256
4	0	1	4	4,5579	19,4752
2	1	2	8	4,4585	19,9134
3	2	0	4	4,3794	20,2770
3	0	2	4	4,2503	20,8996
4	1	1	8	4,2425	20,9387
3	2	1	8	4,0701	21,8363

2 – Forme cristalline C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, caractérisée en ce qu'il s'agit d'une forme monohydratée et en ce que la maille est orthorhombique

5 (groupe d'espace $P2_12_12_1$, $Z=4$). et les paramètres sont les suivants à 295°K :

$$a = 20,0224 \text{ Å}$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$$

$$b = 11,6071 \text{ Å}$$

$$c = 11,0255 \text{ Å}$$

$$V = 2562,36 \text{ Å}^3$$

3 – Procédé de préparation de la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, caractérisé en ce que l'on effectue la cristallisation dans des mélanges eau / solvants organiques miscibles à l'eau par évaporation à 20-25°C, pendant une durée allant jusqu'à 7 à 9 jours, d'une solution saturée de la forme amorphe.

4 - Procédé de préparation, selon la revendication 3, caractérisé en ce que les mélanges eau / solvants organiques miscibles à l'eau sont des mélanges eau déminéralisée / méthyl éthyl cétone (50/50 en volumes) ou eau déminéralisée / méthanol ou éthanol (50/50 en volumes).

- 5 – Procédé de préparation de la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, caractérisé en ce que l'on effectue la cristallisation dans des mélanges eau / solvants organiques miscibles à l'eau par agitation d'une suspension de la forme
- 5 cristalline A, à une température de 20-25°C.
- 6 - Procédé de préparation, selon la revendication 5, caractérisé en ce que les mélanges eau / solvants organiques miscibles à l'eau sont des mélanges eau déminéralisée / tétrahydrofurane (50/50 en volumes), eau déminéralisée / méthyl éthyl cétone (80/20 en volumes à 20/80 en volumes), eau déminéralisée /
- 10 acétonitrile (50/50 en volumes à 20/80 en volumes) ou, eau déminéralisée / éthanol ou méthanol (50/50 en volumes) après 5 à environ 30 jours.
- 5 – Composition caractérisée en ce qu'elle comprend la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, à l'état pur ou éventuellement en combinaison avec
- 15 l'une et/ou l'autre des autres formes cristallines B ou A et/ou sous forme de combinaison avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants compatibles.
- 6 – Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique, à l'état pur ou éventuellement en
- 20 combinaison avec l'une et/ou l'autre des autres formes cristallines B ou A et/ou sous forme de combinaison avec un ou plusieurs adjuvants ou diluants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- 7 – Utilisation de la forme C de l'acide (3R,4R)-4-[3-(S)-hydroxy-3-(6-méthoxyquinolin-4-yl)propyl]-1-[2-(2-thiénylthio) éthyl]pipéridine-3-carboxylique pour
- 25 la préparation de la forme cristalline A.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 403 610 B1 (CARRY JEAN-CHRISTOPHE ET AL) 11 June 2002 (2002-06-11) examples 33,24	1-7
Y	----- "Römpf Lexikon Chemie, pages 3976-3977; 2275-2276" 1997, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, XP002245011 * Definitions de point de fusion et de cristallisation * the whole document -----	1-7

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baston, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 03/03810

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6403610	B1	11-06-2002	FR 2798656 A1 23-03-2001
		AU 7429500 A 10-05-2001	
		BG 106524 A 31-01-2003	
		BR 0014060 A 21-05-2002	
		CA 2383836 A1 12-04-2001	
		CN 1374959 T 16-10-2002	
		CZ 20020940 A3 17-07-2002	
		EE 200200138 A 16-06-2003	
		EP 1218370 A2 03-07-2002	
		WO 0125227 A2 12-04-2001	
		HU 0204283 A2 28-04-2003	
		NO 20021253 A 24-04-2002	
		PL 354809 A1 23-02-2004	
		SK 3632002 A3 01-04-2003	
		ZA 200202073 A 13-06-2003	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De... de Internationale No

PCT/FR 03/03810

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D409/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 6 403 610 B1 (CARRY JEAN-CHRISTOPHE ET AL) 11 juin 2002 (2002-06-11) exemples 33,24 -----	1-7
Y	"Römp Lexikon Chemie, pages 3976-3977; 2275-2276" 1997, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, XP002245011 * Définitions de point de fusion et de cristallisation * le document en entier -----	1-7



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

16 avril 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/04/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Baston, E

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. de Internationale No
PCT/FR 03/03810

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 6403610	B1	11-06-2002	FR 2798656 A1 23-03-2001
		AU 7429500 A 10-05-2001	
		BG 106524 A 31-01-2003	
		BR 0014060 A 21-05-2002	
		CA 2383836 A1 12-04-2001	
		CN 1374959 T 16-10-2002	
		CZ 20020940 A3 17-07-2002	
		EE 200200138 A 16-06-2003	
		EP 1218370 A2 03-07-2002	
		WO 0125227 A2 12-04-2001	
		HU 0204283 A2 28-04-2003	
		NO 20021253 A 24-04-2002	
		PL 354809 A1 23-02-2004	
		SK 3632002 A3 01-04-2003	
		ZA 200202073 A 13-06-2003	